

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238  
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,  
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL )

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP <del>58131978</del>	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,  
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and  
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,  
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,  
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.  
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxycarbonyl, PhO, OH, CF3,  
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;  
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is  
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,  
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,  
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and  
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,  
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,  
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;  
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

公開出版特許

## 12 公開特許公報 (A)

昭58-131978

Int. Cl. <sup>8</sup>	通別記号	庁内整理番号	公開	昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62		7043-4C		
A 61 K 31.34	A B G	6408-4C	発明の数	3
	A D S	6408-4C	審査請求	未請求
	A E D	6408-4C		
C 07 D 405/12		8214-4C		
405/14		8214-4C		
407/04		7431-4C		

(全 21 頁)

(全 21 頁)

### 9 アスコルビン酸エステルおよび関連化合物

ト・レイン7823番地

特 照 昭58-5144

④出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

出 照58(1983)1月13日

アメリカ合衆国インディアナ州

優先權主張 ②1982年1月15日美國(US)

インディアナ・ポリス市イス

339344

ト・マツカーティ・ストリート

発 明 者 ゲイリー・エイ・コツペル

307番

アメリカ合衆国インディアナ州

代理人 弁理士 岩崎光隆 外1名

インディアナポリス・サンセツ

**最終頁に続く**

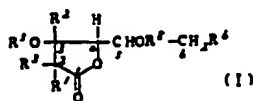
● ● ●

## 4 証明の名称

アスコルビン酸エステルおよび関連化合物

## 2. 特殊要求の整理

11) 式(1)で表わされる化合物およびその製造方法を含む。

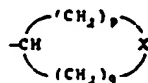


式(1)中、 $R^1$ および $R^2$ は共に水素を置換するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R'$ はOH,  $NH_2$ または $OR''$ を表わす。

$$R^0 H_1 \subseteq R^0 H_2 \subseteq \dots \subseteq \bigcap_{i=1}^{\infty} (C_i - C_{i+1}) \neq \emptyset.$$
$$-\text{CH}_2(\text{C}_3-\text{C}_{1,2})\text{T} \sim \text{T} = \sim , -\text{CH}_2(\text{C}_3-\text{C}_{1,2})\text{T} \sim$$
$$4 = A, -(C, -C_1) \text{ and } 4 - X - (C, -C_1) \text{ and } 4$$
$$4 \text{ H } ( \text{X} 12 \text{ O } . \text{CO} . \text{S} . \text{NH} . \text{N} ( \text{C} , - \text{C} , ) \text{ T H } 4 \text{ H } .$$

SO または  $\text{SO}_2$  を表わす) または



(Xは飽和と不飽和であり、pとqの合計は1／6である)で置換される基から選ばれた基を求め、このRおよびR'は非置換かまたは1個もしくは2個のCl, Br, F, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) アルコキシカルボニル、フェニル、OH, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) アルコキシ、ニトロ、-CN, -SO<sub>2</sub>H, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, 及び(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^6$ はH, F, または  $OR^7$  を渡す.

$R^2$ および $R^3$ はそれぞれ $H_*(C_1, C_2)$  アルキ  
およびペンシルから選ばれた族を意味すか。よな  
は $R^2$ および $R^3$ が一組になつて式



(式中、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ、Hを及ぼすハロ、フェニルまたは置換フェニル(4個)または2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_3)$ アルキル、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_3)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_6)$ アルキル基を及ぼす。

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^2$  および  $R^3$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2 位と 3 位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲 (I) 記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲 (I) 記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲 (I) 記載の化合物。

(5)  $R^2$  または  $R^3$  が  $(C_1-C_{12})$  アルキルである特許請求の範囲 (I)~(4) 記載の化合物。

(6)  $R^4$  が  $OR^5$  で、 $R^2$  および  $R^3$  が共に水素である特許請求の範囲 (I)~(5) 記載の化合物。

(7)  $R^4$  が  $OR^5$  で、 $R^2$  と  $R^3$  が一緒になって式

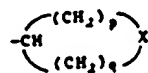


(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義を及ぼす) で表わされる基を形成する特許請求の範囲 (I)~(5) 記載の化合物。

れていてもよい  $(C_1-C_{10})$  アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^2$  および  $R^3$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

$R^2$  は H または  $R^3$  を及ぼし、 $R^3$  は OH、 $OR^5$  または  $NH_2$  を及ぼす。但し、 $R^2$  が H 以外の場合は  $R^3$  は OH である。

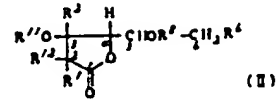
$R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ  $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$  アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$  アルキル-X- $(C_1-C_{12})$  アルキル (X は O、CO、S、NH、N $(C_1-C_{12})$  アルキル、SO または  $SO_2$  を及ぼす) または



(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1~6 である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の  $R^2$  および  $R^3$  は非置換かまたは 1 個もしくは 2 個の Cl、Br、F、I、 $(C_1-C_{12})$  アルコキシカル

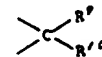
(6)  $R^4$  が水素である特許請求の範囲 (I) 記載の化合物。

(7) 以下式 (II)



(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は共に水素を及ぼすか、または 2 位と 3 位の炭素の間に二重結合を形成する。 $R^5$  は H、F、または  $OR^5$  を及ぼす。

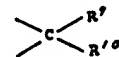
$R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ H、 $(C_1-C_{12})$  アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または  $R^2$  および  $R^3$  が一緒になって式



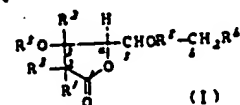
(式中、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_{12})$  アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$  および  $(C_1-C_{12})$  アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

ボニル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_{12})$  アルコキシ、ニトロ、-CN、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジ  $(C_1-C_{12})$  アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式  $R^2Z$  または  $R^3Z$  (Z は同意義を及ぼし、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(b)  $R^2$  が H 以外であり、 $R^3$  が  $OR^5$  を及ぼし、 $R^2$  および  $R^3$  が一緒になって式



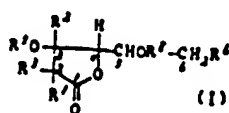
(式中、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義である) で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を加水分解して (I) 式



(式中、 $R^2$  は OH、 $NH_2$  または  $OR^5$  を及ぼす。 $R^3$  は水素を及ぼす。 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は前記

1112458-131978 (3)

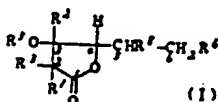
同置換である。但し、 $R^2$ は水素である。) で置換される化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 $R^1, R^2, R^3$ および $R^4$ は前記と同置換を要し、 $R^3$ および $R^4$ はHと同置換を要す。) で置換される化合物を製造する方法。

00  $R^2$ または $R^3$ が $(C_1-C_{12})$ アルキルである特許請求の範囲(II)記載の方法。

00 活性成分として (I) 式で置換される化合物およびその製薬上許容される塩を、1個以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

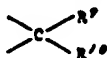


(式中、 $R^3$ および $R^4$ は共に水素を要するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^2$ はH、F、または $OR^3$ を要す。

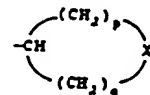
$R^3$ および $R^4$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンジルから選ばれた基を要するか、または $R^3$ および $R^4$ が一連になつて式



(式中、 $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ、Hを要するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコキ、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_2)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_{10})$ アルキル基を要するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を要す)を要す。但し $R^3$ および $R^4$ の少なくとも一方はHではない。) で置換される基を要す。)

$R^2$ はOH、 $NH_2$ または $OR^3$ を要す。

$R^3$ および $R^4$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^3)_n-Y-R^4$  ( $n$ は0から12、 $Y$ はO、Sまたは硫結合を要す。 $R^3$ はHまたは $(C_1-C_2)$ アルキルおよび $R^4$ は $(C_1-C_2)$ シクロアルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアリールを要す)、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- $(C_1-C_{12})$ アルキル ( $X$ はO、CO、S、NH、N $(C_1-C_2)$ アルキル、SOまたは $SO_2$ を要す)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で置換される基から選ばれた基を要し、Cの $R^3$ および $R^4$ は非置換または1個もしくは2個のC、F、P、I、 $(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、CH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコ

3発明の詳細な説明

本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、腎臓増殖、糖尿病、肥満、ラクマチ性関節炎(パネス形成)など種々の疾病時にみられる。

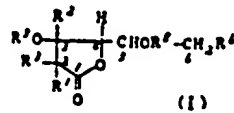
自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分つている(T. H. Maugh II, "尿管形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 212: 374-75(1978年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、破骨細胞、骨吸収の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

化合物が異量体で提供されることが望ましい。

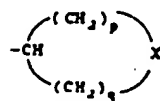
本発明は異量体形成剤および異量体阻害剤を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は共に水素を、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^3$ はOH、 $NH_2$ または $OR^5$ を表わす。

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $X$ -( $C_1-C_{12}$ )アルキル( $X$ はO、CO、S、 $NH$ 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、SOまたは $SO_2$ を表わす)または

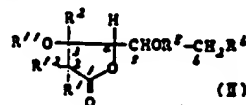


( $X$ は前記と同意義であり、 $p$ と $q$ の合計は1-

ニールは前記と同意義を表わす)を表わす。但し $R^4$ および $R^5$ の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を表わす。]

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



( $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ および $R^3$ は前記と同意義である。 $R^{1'}$ はHまたは $R^2$ (前記で定義)を、 $R^{1'}$ はOH、 $OR^5$ (前記で定義)または $NH_2$ を表わす。但し、 $R^{1'}$ がH以外の場合は $R^{1'}$ はOHである。)で表わされる化合物を、式 $R^2Z$ または $R^2Z$ (式中 $Z$ はチートレル、ノレルまたは炭酸ジアルキル類などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 $R^4$ および $R^3$ は前記と同意義である)で表わされるアルキル化剤と、アルカリ金属置換アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

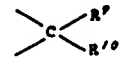
(b)  $R^{1'}$ がH以外であり、 $R^4$ が $OR^7$ を表わし、 $R^3$

115538-131978 (4)

である)で表わされる基から選ばれた基を、 $C'$ の $R^6$ および $R^7$ は非置換または/もしくは2個のCl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$ アルコキシメチル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma$ -( $C_1-C_2$ )アルキルアミノまたはフルイリルから選ばれた基で置換されていてもよい。

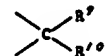
$R^4$ はH、F、または $OR^7$ を表わす。

$R^6$ および $R^7$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または $R^6$ および $R^7$ が一緒になって式



(式中、 $R^8$ および $R^{10}$ はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_2)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_{10})$ アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フ

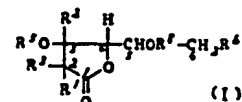
および $R^6$ が一緒になって式



(式中、 $R^8$ および $R^{10}$ は前記と同意義である)

で表わされる基を表わす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式で表わされる化合物(但し $R^3$ および $R^4$ は水素を表わす)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、既述として用いる(I)式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

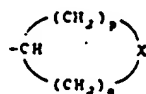


(式中、 $R^1$ および $R^2$ は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^3$ はOH、 $NH_2$ または $OR^5$ を表わす。

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^{1'})_n-Y-R^{1'}$ ( $n$ は0から12、 $Y$ はO、Sまたは単結合を表わす。 $R^{1'}$ はHまたは $(C_1-C_2)$ アルキルおよび

$R^{10}$ は $(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアチルを意味する、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $X-(C_1-C_{12})$ アルキル( $X$ はO、CO、S、NH、N( $C_1-C_2$ )アルキル、SOまたはSO<sub>2</sub>を意味する)または



( $X$ は前記と同意味であり、 $p$ と $q$ の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、この $R^9$ および $R^{10}$ は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF<sub>3</sub>、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO<sub>2</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^4$ はH、F、またはOR<sup>7</sup>を意味する。

$R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキル

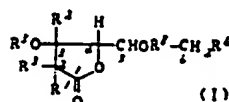
およびベンゾから選ばれた基を意味する、または $R^9$ および $R^{10}$ が一組になつて式



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、CF<sub>3</sub>および $(C_1-C_2)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_{12})$ アルキル基を意味するか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を表わす)を意味する、但し $R^9$ および $R^{10}$ の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を意味する。]

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、1種以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

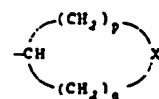


(式中、 $R^4$ および $R^5$ は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^2$ はOH、NH<sub>2</sub>またはOR<sup>6</sup>を意味する。

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^1)_m-Y-R^6$ ( $m$ は0から12、 $Y$ はO、Sまたは単結合を意味する、 $R^1$ はHまたは $(C_1-C_2)$ アルキルおよび $R^6$ は $(C_1-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアチルを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル- $X-(C_1-C_{12})$ アルキル( $X$ はO、CO、S、NH、N( $C_1-C_2$ )アルキル、SOまたはSO<sub>2</sub>を意味する)または

(以下余白)



( $X$ は前記と同意味であり、 $p$ と $q$ の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、この $R^4$ および $R^5$ は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF<sub>3</sub>、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、-CN、-SO<sub>2</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^4$ はH、F、またはOR<sup>7</sup>を意味する。

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれH、 $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンゾから選ばれた基を意味するか、または $R^4$ および $R^5$ が一組になつて式



(式中、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコ

、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_3)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい $(C_1-C_3)$ アルキル基を及ぼすかまたは、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但し $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し $R^1$ がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 $R^1$ と $R^2$ が共に水素であり $R^3$ がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ が $NH_2$ 、 $R^3$ がOHを及ぼす化合物はスコルバイン酸(scorbaine acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ がHまたは $R^2$ を及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

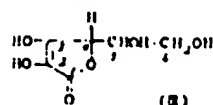
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノースの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノースの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノースの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-3-オキシ-2,3-ジヒドロキシ-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後(III)式の化合物を称することにする。

(以下空白)

INSC53-131978 (6)

(III)式で表わされることがある。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

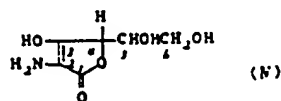
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アクトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アクト-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシ-2-(2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバイン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アクト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバイン酸



としても、2位と3位のヒドロキシル基とアルキル基との相対反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したキノおよびリエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共に水素である場合、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するリエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなリエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルミルアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃～80℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位の（リニアスコルビンエーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、リニアスコルビンのγ-アセトニド（(IV)式）に

てR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一側になつ、リニアスコルビンを形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で得られ得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくアセトニド基を選択的に加水分解できる。

出発物質である(III)式で表わされるアキールおよびアセトニドは、ジオキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、ケタールおよびアセトニドはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、環上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共に水素である(I)式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてリハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

#### 実施例1

3-O-α-ブチル-リニアスコルビン酸（化合物1）

リニアスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.2g）、γ-ブチロ-ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ブチル-リニアスコルビン酸が沈殿するのでこれをろ取り、母液にトルエン（500ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空中に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100目）をヘキサン（500ml）と混和して、3～4mmの厚さの海砂と混ぜたガラスウール性を持つガラスのクロマトグラフィーカラムに窒素雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して濃密に充填し、更に3～4mmの厚さの海砂を敷いた。どちらの場合も海砂を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈殿乾燥混合物をヘキサンと混和し、この溶液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が濃密に結まるまで、カラムを再び窒素雰囲気中に15～20分間放置した。最後に、層状の砂（3～4mm）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1溶液（8ml）をカラムに通じたが、所望のリニアスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1溶液（4ml）を溶剤としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが

出した。母核を推定せると、3-0-0-ブチル-0-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 54.72; H, 6.94

実測値: C, 54.65; H, 6.73

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-0-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.39; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-0-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-0-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 6.61; F, 6.68

実測値: C, 55.07; H, 6.62; F, 6.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カンボキレ-0-デシル)-0-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 7.83

実測値: C, 56.93; H, 7.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-0-ペンタデシル-0-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=0-アスコルビン酸/5.29から3.69

2,3-ジ-(0-0-ペンタデシル)-0-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエタール体と同じ反応から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.249

3-0-(2-プロモエトキシエチル)-0-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.55; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-0-デシル-0-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=0-アスコルビン酸/3.09から2.1899

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-0-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=0-アスコルビン酸/2.69から2.9869

計算値: C, 48.24; H, 3.80; Br, 23.15

実測値: C, 48.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-0-(3-フルオロベンジル)-0-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=0-アスコルビン酸/2.339から4.1949

計算値: C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 36.44; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-0-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(2-フタルイミドエチル)-0-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(0-ヘキサデシル-0-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.197

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: 1750, 1695, 1680 cm<sup>-1</sup>

2,3-ジ-(0-0-ヘキサデシル)-0-アスコルビン酸 (化合物15)

1-アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 15.36

実測値: C. 72.72; H. 11.88; O. 15.07

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

確定: 測定による基盤し

3-O- $\alpha$ -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 14)

計算値: C. 66.63; H. 10.21

実測値: C. 66.37; H. 9.93

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1710, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン).

354, 177, 116, 97

3-O- $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C. 67.26; H. 10.35

実測値: C. 67.42; H. 10.37

赤外線スペクトル:  $\nu$  1757, 1705, 1690  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン).

2,3- $\alpha$ - $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン).

240, 147, 123, 89

3-O-( $\alpha$ -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.36, 150.09, 132.62,

132.82, 122.33, 122.42, 112.73, 74.63,

71.06, 62.58, 61.82

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.72; F. 17.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 17.00

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン).

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  170.32, 142.94, 112.83, 74.66

71.14, 62.62, 61.81

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

113458-131978 (14)

計算値: C. 74.07; H. 11.84

実測値: C. 74.34; H. 12.07

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1680  $\text{cm}^{-1}$

3-O- $\alpha$ -アイソシル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1705, 1758, 3436  $\text{cm}^{-1}$

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化合物 20)

計算値: C. 52.65; H. 5.30

実測値: C. 52.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン).

228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1695  $\text{cm}^{-1}$

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 51.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 51.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1690, 1680  $\text{cm}^{-1}$

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1685, 1675  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.22; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオン), 176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- $\alpha$ -オクタデシル-D-アスコルビン酸 (化合物 26)

計算値: C. 67.3; H. 10.4

実測値: C. 6.71; H. 10.4

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1753, 2840, 2905  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定:  $pK_a = 11.00$   
3-O- $\alpha$ -エタラデシルノアスコルビン酸  
(化合物27)

計算値: C. 67.3; H. 10.4  
実測値: C. 66.8; H. 9.3  
測定:  $pK_a = 11.60$   
マス・スペクトル: 428 (分子イオン)  
赤外線スペクトル:  $1695, 1755, 2840, 2903 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(2-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C. 60.00; H. 5.8; O. 34.2  
実測値: C. 59.9; H. 5.5; O. 34.1  
測定:  $pK_a = 10.78$   
マス・スペクトル:  $M^+ = 280$   
赤外線スペクトル:  $1685, 1730, 3370 \text{ cm}^{-1}$

3-O-(3-メチルアノプロール)-3-O- $\alpha$ -エタラデシル-L-アスコルビン酸  
塩酸塩 (化合物29)

計算値: C. 63.3; H. 10.26; N. 2.53;

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空除去すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の $\alpha$ -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- $\alpha$ -ブチル- $\gamma$ -ペンタリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量は5.5 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)- $\gamma$ -ペンタリデン-L-アスコルビン酸 (化合物30)

11258-131978 (12)

C. 64.4

実測値: C. 63.0; H. 10.3; N. 2.69;

C. 66.6

赤外線スペクトル:  $1762, 1675 \text{ cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 8.0$

マス・スペクトル・ピーク: 313, 482, 415, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物31)

赤外線スペクトル:  $1690, 1760 \text{ cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

#### 実施例2

3-O- $\alpha$ -ブチル- $\gamma$ -ペンタリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml),  $\gamma$ -ペンタリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (1.5 g), ナトリウムメトキシ (3.24 g) およびヨウ化 $\alpha$ -ブチル (10.5 g) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

計算値: C. 59.62; H. 5.63

実測値: C. 59.33; H. 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77,

59, 44, 30, (弱いピーク) 322 ( $M^+$ ), 281,

247, 223, 174, 15

#### 実施例3

3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- $\alpha$ -ブチル- $\gamma$ -ペンタリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に抽出物質のおよそ50~60%が残っていることがTLCにより分つた。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ペンタリデン誘導体から3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸への交換が實質的に完了していることがTLCにより分つた。生成物を溶媒としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

所およびその他の物理化学的測定法により、実例  
例1の生成物が純粋な形で得られたことが分つた。

#### 実例2

##### 5,6-O-ベンゾリジン-2-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(8.2g)をアセトニトリン  
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200  
g)をつつくり加え、得られた混合液を1時間攪  
拌した。次に、ベンゾアルデヒド(100ml、  
10%)を加えて、常温で約24時間攪拌し、  
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル  
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け  
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し  
た木炭で処理し、セルローズでろ過した。母液を  
濃縮すると、5,6-O-ベンゾリジン-2-アス  
コルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 52.07; H, 4.58

実測値: C, 52.19; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセトニトリンとし

114658-131778 (13)

ては次の様なものが得られる。

##### 5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-2- アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル:  $\nu$  3238, 1733, 1664 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル:  $M^+$  = 278

##### 5,6-O-クラングレンリジン-2-アスコルビン 酸(化合物35)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1663, 1750, 2840,  
2920 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.48

マス・スペクトル:  $M^+$  = 327

#### 実例3

##### 5,6-O-(1-ノルタルエチリデン)-2- アスコルビン酸(化合物36)

2-アスコルビン酸(8.8g)とアセト  
ニトリン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセ  
トニトリン(500ml)で反応液を濃縮し、常温で1時間  
攪拌して、トルエン-ノルタル(1:1)溶液を

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗淨した。  
洗淨物(600ml)を採取し、母液を真空除去し  
た。アセトニトリンを加え、固形生成物を採取した。こ  
の結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-  
ノルタルエチリデン)-2-アスコルビン酸を回収  
した。収量: 3.56g。この化合物の物理的性状  
は以下の如くであった。

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1760, 3000,  
3250 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 216( $M^+$ ), 201

上記の方法に従って、以下のケタールが調製さ  
れる。

##### 5,6-O-(1-クロロノルタルエチリデン)- 2-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定:  $pK_a$  = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250( $M^+$ ), 201

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1770, 3000

3300 $\text{cm}^{-1}$

##### 5,6-O-(1-ペンシル-2-フェニルエチ リデン)-2-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 62.5; H, 5.4

実測値: C, 62.2; H, 5.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1660, 1740 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下空白)

実験例6

3-0-0-0-オクタゲル-56-0-(1-ノ  
ノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化  
物39)の調製

56-0-(1-ノチルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸(301)、ナトリウムノチレート  
(31)、臭化0-オクタゲル(329)お  
よびDM30(400)で調製した反応液を常  
温で約5日間攪拌した。水および酢酸エチルを加  
え、酢酸エチル層を分離して、その層に含まれる  
所望の3-0-0-オクタゲルエチルを真溶  
剤1の方法で精製した。クロマトグラフィー後、  
精製した3-0-0-オクタゲル-56-0-  
(1-ノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(約42%)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 103

実測値: C, 69.2; H, 106

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1760, 2870,  
2930 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $\text{pKa} = 1.4$

測定:  $\text{pKa} = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-0-(2-エトキシエチル)-56-0-  
(1-ノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物43)

測定:  $\text{pKa} = 1.03$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル:  $\nu$  1695, 1765, 2990 $\text{cm}^{-1}$

3-0-(2-ブロモエトキシエチル)-56-  
0-(1-ノチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.5; H, 52

実測値: C, 42.7; H, 54

測定:  $\text{pKa} = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770, 3010,  
3300 $\text{cm}^{-1}$

23-0-0-0-オクタゲル-56-0-  
(1-ノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のアスターム酸として  
は次のようなものが挙げられる。

3-0-(23-ジメチルシリルエチル)-5  
6-0-(1-ノチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物40)

測定:  $\text{pKa} = 1.039$

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1750, 3340 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-0-(2-フタルイ(ドエチル)-56-  
0-(1-ノチルエチリデン)-L-アスコルビ  
ン酸(化合物41)

測定:  $\text{pKa} = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 3220 $\text{cm}^{-1}$

3-0-(エトキシカルボニルノチル)-56-  
0-(1-ノチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物42)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1760, 3000,  
3340 $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 ( $\text{M}^+$ )

34-ビス-0-(4-シアノベンジル)-56  
0-(1-ノチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物46)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1750, 2260,  
3000 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

23-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-  
56-0-(1-ノチルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸(化合物47)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1765, 2905,  
2940, 3005, 3065 $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-0-(4-ニトロベンジル)-56-0-  
(1-ノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物48)

測定:  $\text{pKa} = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770, 3360,  
 3420 $\text{cm}^{-1}$   
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-  
0-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビ  
ン酸(化合物49)  
 計算値: C, 61.7; H, 6.3  
 実測値: C, 59.9; H, 5.7  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1780, 3380,  
 3420 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pKa} = 10.7$   
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335  
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-  
クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物50)  
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1  
 実測値: C, 64.5; H, 9.3; O, 12.0; Cl, 7.3  
 測定:  $\text{pKa} = 9.0$   
 マス・スペクトル・ピーク: 302, 453  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1775, 2860,

2940, 3040 $\text{cm}^{-1}$   
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-  
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化  
合物51)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2870,  
 2940 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pKa} = 10.9$   
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411  
2,3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-  
(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物52)  
 測定: 測定する基無し  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1770, 2885,  
 2940 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621  
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-  
-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン  
酸(化合物53)  
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 5.9  
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 5.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1760, 3320 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309  
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,  
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物54)  
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431  
 測定: 測定する基無し  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1780, 3250,  
 2910, 3000 $\text{cm}^{-1}$   
2,3-ビス-O-(3-ノルチルベンジル)-5,  
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物55)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1780, 2950,  
 3020 $\text{cm}^{-1}$   
 測定: 測定する基無し  
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409  
3-O-(11-ヒドロキシウンデシル)-5,  
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物56)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2910,

3340 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pKa} = 10.79$   
 マス・スペクトル:  $\text{M}^+$  387  
3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(  
1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(  
化合物57)  
 測定:  $\text{pKa} = 10.40$   
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1765, 3000,  
 3315 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282  
3-O-ノルチル-5,6-O-(1-ノルチルエ  
チリデン)-L-アスコルビン酸(化合物58)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-  
 4.5 (多重線, 7H)  
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルチ  
ルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物59)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  0.82 (3-重線, 3H), 1.3-1.5 (多

3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル- $\beta$ -D-グルコピラノシド- $\alpha$ -L-アスコルビン酸 (化合物60)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1770  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  0.6 (2-重線, 4H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O- $\alpha$ -デシル- $\beta$ -D-グルコピラノシド- $\alpha$ -L-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 343  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  0.5 (2-重線, 4H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-( $\beta$ -ノトキシエチル)- $\beta$ -D-グルコピラノシド- $\alpha$ -L-アスコルビン酸 (化合物62)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770  $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  1.3-1.4 (2-重線, 4H), 2.38 (一重線, 3H), 3.6-4.7 (多重線, 8H)

#### 実施例2

2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル

-L-アスコルビン酸 (化合物63) の調製

3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル-L-アスコルビン酸 (0.9g, 3.0 mmol) を無水 DMF (7.5 ml) に溶解した。この溶液を、脱気脱色器、乾燥剤の管および添加用漏斗を装備した 30 ml 容の 3 片丸底フラスコに入れた NaH (2.4 g, 100 mmol) の無水 DMF (10 ml) 溶液に、常温で過剰量で加え、攪拌し、攪拌を 2.5 分間 (H<sub>2</sub> の発生が止まるまで) 続行すると、3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル-L-アスコルビン酸の (2 位のヒドロキシの) ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル (0.295 g) の無水 DMF (2 ml) 溶液を加え、室温で 50 分間攪拌した。反応温度を 50°C で上げ、更に 30 分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和溶液 (食塩水) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、乾燥剤として酢酸エチルトルエン (1:1) を用いたシリカゲル 60 のクロ

マトグラフィーにかけた。TLC で所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した 2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサデシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物 (6.94 g) を得た。収率: 62%。

計算値: C, 70.99; H, 9.45

実測値: C, 71.03; H, 9.63

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  2.35 (一重線, 3H), 3.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M<sup>+</sup>), 459, 398, 338, 295, 177, 116, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1761, 1672  $\text{cm}^{-1}$

試験は (成長過程の一環として) 血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に血管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの血管形成因子阻害作用を及ぼす 1 つの方法は次の試験方法によるものである。

血管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683 マリス肝癌 (Mariss hepatoma) から調製する。このペレットを 1.5% フィコル (Ficoll) (7-8 ml) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの注射による染色の濃率に対して 8-10 本の染色血管 (capillary vessels) が生成するようになる。この際の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの血管形成因子の量を、誘起される染色血管の数が 8-10 本の範囲内になるように調整させて調整する。

次に、体重 20-25 g の 1.5 SPF/ND4 系統性マウスの各々の左腕を剃毛し、5 匹ずつの 3 群に分ける。第 1 群には、1.5% フィコルで希釈したライソゾームミトコンドリア調製液 (0.20 cc) を体腔に皮下注射した。その後、第 1 群のマウス各々に、被検化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液 (0.5 cc) を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常 300 mg/kg とする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生



川258-131978 (17)

$$\text{溶解率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{対照群})}{10 \times (\text{溶解基投与群})}\right) \times 100$$

〔式中、10とは腸血管の平均数を表す〕

下記の例1、例2、例3及び試験結果を示す。

例1は(1)式においてR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が共にHである化合物に關し、例2はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とでノノルエタリデン基を形成する化合物に關し、例3はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>とがベンジリデン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の一つである3-O-ノノルエタリデン-5α-ノノルエタリデン-17β-アスコルビン酸の、腸管による吸収形態を阻害する作用について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を同表に示す。

(以下余白)

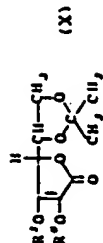
と異なるようになる用量とで溶解試験を行なう。例2群のマウスには、フィコで充實したライソゾーム-ミトコンドリア懸濁液(0.5cc)を体腔に皮下注射し、尾端(0.5cc)のみを腹腔内投与する。マウスを24時間後に屠殺し、マウスを各々別毛した方を上にして解剖台の上に腹向きに置く。マウスの皮膚を腹面(floar)から背中にかけて第一文字に切り、背腹の接合部から両端に背中にかけて切る。皮膚を背に貼って切り、およそノノルエタリデンの切片が得られるようにする。この皮膚を鉗子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に接したライソゾーム-ミトコンドリア注入部分が露出する。この皮膚切片を穏やかに平にし、両端用解剖鏡を用いてライソゾーム-ミトコンドリア注入部分の周りの腸血管を観察し、その数を計測する。腸血管の数を観察すると、観察範囲の溶解率を全て同じにする(ノノルエタリデン)。各々の群の腸血管の数の平均を算出する。そして、下式から溶解率(%)を計算する。

例 / 表



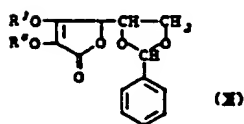
化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	平均溶解率(%)	溶解基投与量(μg)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	H	36	150-300
3	4-クロロベンジル	H	H	39	25-300
4	3-プロピルベンジル	H	H	74	300
7	3-プロピルベンジル	H	H	32	25
8	10-オクタデシル-9-エノール	H	H	41	25
9	4-ベンジル	H	H	50	300
10	4-ベンジル	H	4-ベンジル	38	25-300
11	3-プロピルエチル	H	H	36	300
12	3-プロピルエチル	H	H	68	300
13	2-プロピルエチル	H	H	55	300
14	4-ベンジル	H	H	31	25
15	4-ベンジル	H	4-ベンジル	13	25-150
17	4-クロロベンジル	H	H	82	25-300
18	4-クロロベンジル	H	H	32	25
21	3-クロロベンジル	H	H	41	25
22	4-クロロベンジル	H	H	36	25-300
23	3-クロロベンジル	H	H	53	25-300
24	3-クロロベンジル	H	H	54	25
25	2,3-ジクロロベンジル	H	H	47	25-300
26	2,4-ジクロロベンジル	H	H	55	25

図 2 表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	平均収率 (%)	収率範囲 (mg/4g)
36	H	H	H	48	10
37	n-オクタゲル	H	H	38-62	23-100
41	2-フタルイルエチル	H	H	30	120
42	エトキシカルボキシメチル	H	H	12	10
44	2-プロポキシメチル	H	H	71	340
45	n-オクタゲル	n-オクタゲル	H	18-85	25
46	n-オクタゲル	n-オクタゲル	H	47-82	23-150
47	n-オクタゲル	n-オクタゲル	H	43	325
48	n-オクタゲル	n-オクタゲル	H	42-85	150
49	3-フェニルプロピル	H	H	36	150
51	n-ペンタゲル	H	H	15-85	23-150
52	n-ペンタゲル	H	H	15-85	23-150
53	3-フェニルプロピル	H	H	37-82	25
54	n-オクタゲル	H	H	36-91	25
56	11-ヒドロキシドデカゲル	H	H	47	150
57	n-オクタゲル	H	H	37-72	325-150
58	1-オクタゲル	H	H	15	10
59	n-オクタゲル	H	H	40	10
60	n-オクタゲル	H	H	41	10
61	n-オクタゲル	H	H	48	10
62	2-オクタゲル	H	H	28	10-340

表 3 表



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率 (%)
n-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

※ 150 mg/4g 収率内収率

表 4 表

3-O-n-オクタゲル-5,6-O-(1-n-ナフチル)-2-アスコルビン酸の収率

収率内収率 (mg/4g)	収率 (%)	収率 (%)
240	71.78	74.5
120	66.78, 73.71	72.5
60	72.50	62.5
30	58.38	48
15	45.17	32

更に、本発明化合物は収率が生じる原因の原形成分を含有していることを見出した。この成分は、収率が起こる原因の化学構造にはあまり反応しないマリソン酸 (M/O9) 塩 (Madison long (M/O9) carboxylic acid) を用いた人工収率モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

#### マリソン酸収率検定

マリソン酸 (M/O9) 塩は、商業生産子の B.A. LB/C マリソンにおいて収率可能な系として、保持される。この収率系はノイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の収率バンクから入手した。収率収率の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリプシン処理すると、均一な収率濃度が得られる。これを RPMI-1640 培地 (M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟した M/O9 細胞はトリパン・ブルー排除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の重さは血球計 (hemacytometer) により決定する。腫瘍の数は腫瘍/個あたり成虫雌雄  $\times 10^3$  個に換算する。M/O<sub>9</sub>腫瘍は正常な雄性的BALB/Cマウスに移植される。移植量はマウス/区当り0.2cc ( $2 \times 10^6$ 個の細胞)である。腫瘍細胞を接種する2日前に任意に10匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には被検薬(0.5cc)を腹腔注射した。1日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸に関する試験結果を同表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第1カラムは被検薬剤を、第2および第3カラムは30日目または42日目の群当りの両方の数(±標準偏差)を示す。

(以下余白)

処置薬剤 <sup>a)</sup>	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)
	16日目
	42日目
エマルホア(対照)	69.8±10.4
アスコルビン酸(100mg/kg)	33.8±9.6
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸(30mg/kg)	107±3.4
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸(100mg/kg)	130±11

<sup>a)</sup> 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本発明で有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおけるLD<sub>50</sub>は400または1000mg/kg以上である。

腫瘍形成または血管新生に関する2番目の実験は、分化した腫瘍が非分化(血管新生化)するのにかかる時間に基づくものである。炎症応答は腫瘍の成長を促進し、遅延期(lag phase)を短くさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

処置薬剤	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)	
	30日目	42日目
	30日目	42日目
エマルホア(Emulphor) (対照)	158±4.6	206±1.8
サイトキサン(30mg/kg) <sup>a)</sup>	24±1.5	---
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸(35mg/kg)	1.8±1.2	1.6±1.3
3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸(35mg/kg) +サイトキサン(30mg/kg)	1.6±0.6	局注

<sup>a)</sup> サイトキサンは1/2日目から4日目に腹腔内投与した。

上記の実験における前駆体の成長率と数は通常以下であつた。もつと速く発達する群の両方について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。重要な点はこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬剤を(ICFA投与の30分前に)、ICFA (incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはつよりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICFAを投与するのを1日2回、3日間行なつたのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で経過、動物の体重と腫瘍の大きさ(長さ×幅/2)を測る。非分化の腫瘍としてモリス肝癌(5/23D)を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- $\alpha$ -オクタデシル- $\beta$ -アスコルビン酸(10~300mg)を1日に1回または2回経口的に投与すると、非分化の腫瘍の成長を抑制するか、その発現を4~7日まで遅らせた。ICFA(0.5cc)もそれぞれのラットに1日1回か2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の腫瘍形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン凝固測定法であり以下のようにして行なう。

タイプIのコラーゲンをストラヴィツァとニニ

11月28日 58-131978 (20)

メ (Streitwies and Miami) (Biochemistry, 10, 1903 (1971)) の方法で牛の胎盤軟骨から単離する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20℃ で保存した。タイプⅡのコラーゲン層を 2g/100 ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフォロインドのアジュバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を各匹の生れつきのルイス雄ラット (Charles River Breeders, 170-200 g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中 / 週間に 3 回それぞれのラットの投与容量を測定して記録する。動物には被検薬剤を、1 週間に 5 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシニテルセルローズに懸濁して与える。本試験の終わり (28 または 30 日目) に、動物の血漿を心臓穿刺により抜き取り、血清中の抗タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、 $\lambda$ ズグλ、 $\alpha$ ズ $\gamma$ 、 $\times$ ズ $\beta$  抗体の濃度を、タイプⅡのコラーゲンを反応させるグルタルアルデヒド過酸化酵素法 (Averbach et al., Immunohistochemistry, 6, 47 (1969)).

Andropoulos et al., *Arch Rheum.*, 19, 613 (1976) を用いた受動的血球凝集反応性により区別する。タイプⅡのコラーゲンに対する凝結反応または凝結促進反応はラジオイソトプ・イヤー・インデックス・アブマイ (radioisotope ear index assay) [Oestlund, *Immunology*, 33, 561, (1977)] により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および薬剤の効果は、それぞれの群から2〜3区選んで後述のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットにはICFAだけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0- $\alpha$ -オクタゲル- $\gamma$ -0-(ノニルエステルイデン)-L-アスコルビン酸および3-0- $\alpha$ -オクタゲル-L-アスコルビン酸を液状薬剤とし、経口的に用量500mg/日投与した。前者の化合物はタイプⅡのコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約50%抑制し、後者の化合物は後肢対象をICFA処理した

(陰性対照)の場合に比して実質的に変えることはなかつた。3-0-0-0-オクタデシル-1-アスコルビン酸を用量50mg/kgで用いた別の実験では、後放容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してあるが被検薬剤では処理していないラット(陽性対照)に比して、90~100%低くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-5,6-0-0-(1-ノルチルエチリデン)-1-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後放容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0-0-オクタゲル-1-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、125mg/1gでは投与量を約25%軽減させ、125mg/1gでは投与量は対照と差異がなかった。

2,3-ビス-0-( $\alpha$ -オクタデシル)-L-アスコルビン酸を用量/25gおよび25 $\mu$ m/枚で用いても浸透容量を軽減させる(33~67%)。3-0-( $\alpha$ -トリフルオロメチルベンジル)-L-アスコルビン酸を25 $\mu$ m/枚で用いても、浸透容量はICFA対照の場合と実質的に同じであつ

5.

次に掲げる化合物は、用量/5mg/卵を経口投与したときタイプⅡのコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を實質的に軽減させた。3-O-α-ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-O-ビス(4-シアノベンジル)-γ-6-(ノノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-O-(4-シアノブチル)-γ-6-(ノノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸およびγ-6-O-(ノ-オ-デシルエチリデン)-L-アスコルビン酸。

本発明化合物を眼薬形成成分剤として利用する際には、経口的にも経皮的にも投与してよいが、経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式の化合物の量を、 $\gamma$  以上 $\delta$  以下の範囲で配合し、 $\gamma$  以上 $\delta$  以下の範囲で配合される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、 $\gamma$  カプセル中に $\gamma$  用量またはその数分の $\gamma$  を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、黒物、デンプン、所沢粉およびその他の所望に応じた賦形剤と配合される賦形剤の配合物を、成形成

分をそれぞれが100~500mg含むように錠剤に打錠する。錠剤には、1用量より少量か数分の1量を用いる場合は、割線をつけるとよい。片頭痛投与用には、薬物を用意または薬品として受与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、薬性形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物における1日の実用量は、哺乳動物の体重当たり10~100mg/kgの範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リッ・アンド・カンパニー  
代理人 弁護士 岩崎 光雄

## 第1頁の続き

Int. Cl. <sup>1</sup>	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407:04		—
307:00		7043-4C
317:00 )		7432-4C
(C 07 D 405:12		—
307:00		7043-4C
209:00 )		6807-4C
(C 07 D 405:14		—
307:00		7043-4C
317:00		7432-4C
209:00 )		6807-4C

発明者 ラッセル・エル・バートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ペルーガ  
・レイン・アプト1-B3475番  
地

発明者 ジェス・アール・ビユーリー  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ホイト・  
アベニュー4306番地

発明者 ステファエン・エル・ブリツグス  
アメリカ合衆国インディアナ州  
クレイトン・ルーラル・ルート  
#1ボックス483

発明者 ジョセフ・ダブリュ・バートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
グリーンフィールド・アール・  
アール#4ボックス360